

**PERBANDINGAN CADANGAN OVARIUM SEBELUM DAN
SETELAH TINDAKAN LAPAROSKOPI KISTEKTOMI “*FERTILITY
SPARING*” PADA PENDERITA KISTA ENDOMETRIOSIS**

TESIS



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS OBSTETRI DAN
GINEKOLOGI I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG
2019**

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis adalah penyakit ginekologi jinak yang ditandai dengan terdapatnya stroma dan kelenjar endometrium diluar kavum uteri terutama di peritoneum pelvis, ovarium dan septum rektovaginal.^{1,2} Biasanya diderita oleh wanita usia reproduktif dan berhubungan dengan nyeri haid, infertilitas, dan penurunan kualitas hidup.^{3,4} Secara umum lokasi tersering ditemukan endometriosis adalah di ovarium, peritoneum, septum rektovagina dan ureter, namun jarang ditemukan di kandung kemih, perikardium serta pleura.² Wanita usia reproduksi dengan nyeri panggul dan infertilitas didapatkan prevalensi endometriosis sekitar 35-50 %.^{1,2} Usia rata-rata penderita endometriosis sekitar 28 tahun.⁵ Prevalensi sebenarnya endometriosis belum diketahui karena kebanyakan kasus tidak terdeteksi sampai sekitar 10 tahun atau terlambat terdiagnosis akibat adanya periode laten 6-7 tahun dari onset timbulnya penyakit.^{6,7} Standar baku untuk diagnosis endometriosis adalah laparoskopi diikuti dengan pemeriksaan histopatologi.⁷ Seiring dengan waktu, endometriosis meningkat mencapai 50% pada kasus infertilitas, meskipun mekanisme terjadinya infertilitas akibat endometriosis masih belum dapat dijelaskan secara pasti.⁸

Beberapa faktor resiko untuk terjadi endometriosis antara lain riwayat keluarga endometriosis, mutasi genetik dan *polimorfisme*, defek anatomi dan toksin lingkungan.⁹ Pola makanan juga menjadi salah satu faktor resiko endometriosis. Aktifitas fisik, diet asam lemak *omega 3* mampu menurunkan kadar *tumor necrosis factor alpha (TNF α)*, *interleukin 6 (IL6)* dan marker inflamasi lainnya.⁹

Terdapat beberapa teori yang dianggap dapat menjelaskan bagaimana terjadinya endometriosis diantaranya adalah teori *retrograde menstruation* (Teori Sampson, 1920) dimana teori ini menjelaskan adanya aliran darah haid balik atau regurgitasi yang membawa fragmen endometrium melalui tuba yang paten ke dalam rongga peritoneum. Sekitar 90 % wanita sehat dengan tuba paten yang dilakukan laparoskopi pada periode perimenstrual, ditemukan adanya darah haid didalam cairan peritoneum, tapi hanya sekitar 10% yang berkembang menjadi lesi endometriosis. Kemampuan meloloskan diri dari sel imun, gangguan apoptosis, penempelan

pada epitel peritoneum, pembentukan neovaskulo-neurogenesis, defek sel NK dan makrofag, ketergantungan estrogen, resisten progesteron, dan inflamasi berkontribusi terhadap survivalnya fragmen endometrium di rongga peritoneal sehingga berkembang menjadi lesi endometriosis.^{2,7}

Teori kedua adalah penyebaran vaskular dan limfatik, dimana peneliti juga meyakini penyebaran jaringan endometrium melalui pembuluh darah dan limfa yang tidak biasa (*aberran*) berhubungan dengan pembentukan endometriosis eksterna. Penemuan endometriosis di lokasi yang tidak biasa seperti di perineum, paru-paru dan lokasi jauh lainnya ikut mendukung teori ini.² *Coelemic Metaplasia* adalah teori lain yang menyatakan bahwa terjadi metaplasia jaringan *pluripotensial, parietal peritoneum* menjadi jaringan yang secara histologi tidak bisa dibedakan dengan jaringan endometrium normal dimana endometriosis ovarium juga disebabkan oleh *metaplasia epitelium coelemic*. Hal ini disebabkan karena ovarium, progenitor endometrium serta duktus mullerian merupakan derivat epitelium coelemic.¹¹

Teori lain adalah teori ketergantungan hormonal dimana estrogen adalah hormon definitif dalam pembentukan endometriosis. Estrogen dalam bentuk aktif yaitu estradiol berperan dalam proses adhesi, invasi dan pembentukan pembuluh darah baru endometriosis.¹² Meskipun sumber estrogen utama dihasilkan oleh ovarium, namun estrogen juga dihasilkan oleh jaringan perifer seperti kelenjar adrenal melalui proses *aromatisasi*.²

Mekanisme terjadinya gangguan fertilitas pada endometriosis belum diketahui pasti, namun beberapa ahli mengemukakan beberapa mekanisme diantaranya adalah adhesi, inflamasi kronik intraperitoneal, gangguan folikulogenesis, folikel yang tidak ruptur, defek pada fase luteal, resistensi progesteron, efek yang merugikan pada spermatozoa, antibodi anti-endometrium serta gangguan motilitas tuba.¹³ Studi lain juga mengusulkan beberapa mekanisme timbulnya gangguan fertilitas pada endometriosis diantaranya adalah disfungsi tuba-ovarium (gangguan anatomik pada ovarium dan tuba, gangguan ovulasi, hiperprolaktinemia, *Luteinizes unruptured follicle*, perkembangan folikel yang abnormal, penurunan perkembangan folikel, penurunan produksi estrogen dan peningkatan *apoptosis* sel granulosa, gangguan imunitas (*antibodi anti-endometrium*), lingkungan peritoneum yang abnormal (peningkatan cairan peritoneum dan tingginya konsentrasi sitokin dan aktivasi makrofag), disregulasi fungsi endometrium.⁸ Penurunan cadangan ovarium pada kista endometriosis baik akibat kehilangan folikel maupun kegagalan ovarium secara prematur pada tindakan pembedahan telah menjadi perhatian banyak ahli belakangan ini. Ovarium memainkan peran penting dalam metabolisme

hormon seks steroid dan fungsi endokrin serta cadangan ovarium dikaitkan dengan fertilitas dan kualitas hidup. Cadangan ovarium dapat diukur dari kadar *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) dan *Estradiol*, jumlah *Antral Follicle Count* (AFC), *Peak Systolic Velocity* (PSV), dan *Anti Mullerian Hormone* (AMH).¹⁴

Dengan perkembangan teknik laparoskopi, laparoskopi kistektomi tetap menjadi pilihan lini pertama untuk kista endometriosis. Tindakan "*fertility sparing*" merupakan tindakan dimana dilakukannya manajemen terhadap pasien endometriosis dengan "menghemat" uterus dan ovarium sehingga tidak banyak jaringan yang terbuang dengan tujuan "melestarikan" kesuburan (*fertility preservation*). Namun, sejumlah besar praktik klinis menyatakan bahwa laparoskopi kistektomi memiliki efek merugikan pada cadangan ovarium yaitu menurunnya estradiol disertai meningkatnya FSH dan hormon luteinisasi, serta perubahan pada pola menstruasi. Mekanisme kerusakan terkait kista endometriosis pada cadangan ovarium dapat termasuk rusaknya folikel ovarium normal oleh kista endometriosis itu sendiri sebelum operasi, terambilnya folikel ovarium normal saat tindakan laparoskopi kistektomi, rusaknya folikel normal akibat hemostasis koagulasi elektrik sehingga dapat merusak korteks ovarium dan mengurangi suplai darah, akhirnya mengurangi cadangan ovarium.¹⁴

Standar operasi untuk kista endometriosis adalah dengan melakukan *enukliasi pseudokapsul* kista. Metode *stripping of the membrane* dilakukan menggunakan 2 instrumen penjepit atraumatik, dimana kapsul kista dan parenkim jaringan normal dipisahkan satu sama lain dengan arah yang berlawanan (traksi-counter traksi). Banyak pertanyaan mengarah kepada teknik ini karena resiko terbawanya jaringan ovarium sehat saat pemisahan dengan kapsul yang akhirnya akan menghilangkan folikel normal. *Donez*, dkk tahun 2009 menyatakan bahwa bagian *hilus* (hilus) dari jaringan ovarium yang terangkat bersama pseudokapsul kista endometriosis yang mengandung folikel primer dan sekunder, sedangkan di jaringan ovarium lain yang terangkat tidak menunjukkan jaringan parenkim ovarium.¹⁵ Menurut *Bhat*, dkk dalam studi prospektif dari tahun 2010-2012, laparoskopi dengan teknik *stripping* tidak memberikan dampak negatif yang banyak terhadap volume dan ukuran ovarium.¹⁶

Sebuah studi *metaanalisis* yang dilakukan oleh *Keyhan* dkk menyatakan bahwa teknik *stripping* merupakan metode yang lebih bagus dari pada *drainase* atau operasi *ablasi* untuk mengurangi gejala nyeri, meningkatkan laju kehamilan spontan dan menurunkan laju rekurensi.¹⁷ *Afors* tahun 2014 menyatakan dalam studinya bahwa laparoskopi eksisi

endometrioma meningkatkan laju kehamilan spontan dibandingkan teknik ablatif sendiri. Menurut Tanos dalam studi metaanalisis di 7 RCT membandingkan laparoskopik kistektomi ovarium dengan *fenestrasi/koagulasi* atau *laser vaporization* untuk terapi kista endometriosis menyatakan bahwa dengan laparaskopi kistektomi terdapat penurunan risiko kekambuhan tanda dan gejala. Tanos juga membandingkan cadangan ovarium setelah eksisi laparoskopik kista endometrioma dan hemostatis baik dengan *bipolar coagulation* atau *suturing* disimpulkan terjadi pengurangan cadangan ovarium bagaimana pun teknik hemostatisnya. Namun, *Intracorporeal suturing* menunjukkan lebih sedikit kerusakan cadangan ovarium dibandingkan *bipolar electrocoagulation*.¹⁸

Menurut Zhang tahun 2016, *koagulasi bipolar* merupakan metode hemostatik paling umum karena memiliki efisiensi dan kenyamanan dibandingkan *scalpel hemostasis* yang memiliki lapangan pandang operasi yang jelas.¹⁴ Sahin, dkk pada tahun 2016 membandingkan kadar AMH setelah *laparaskopi enukleasi* kista baik menggunakan *ovary suturing and bipolar electrocoagulation* terhadap cadangan ovarium, studi ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan cadangan ovarium.¹⁹ Choi, dkk tahun 2017 juga menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan efek perlindungan pada cadangan ovarium baik *eksisi laparaskopi* endometrioma dengan menggunakan hemostatis *teknik suturing cyst bed* maupun *bipolar diathermy coagulation*.²⁰ Menurut Deckers dalam studi metaanalisis lainnya menunjukkan penurunan cadangan ovarium yang lebih besar setelah operasi pada *bipolar electrocoagulation* dibandingkan metode *hemostatic non-thermal (suture or hemostatic polymer)*.²¹ Roman dkk menunjukkan terjadinya penurunan volume ovarium dan kadar AFC yang lebih signifikan pada kistektomi dibandingkan ablas energi plasma. Sehingga tindakan kistektomi menunjukkan penurunan cadangan ovarium yang signifikan dibandingkan ablas energi plasma.²² Lebih lanjut Roman H pada tahun 2014 menyatakan bahwa terjadi penurunan signifikan kadar AMH setelah 3 bulan ablas menggunakan ablas energi plasma.²² Mohamed dkk tahun 2015 dalam risetnya menjelaskan bahwa laparaskopi dan laparotomi keduanya memiliki efek signifikan terhadap nilai AMH.²³ Saeed dkk menjelaskan bahwa AMH level menurun dan FSH level meningkat setelah laparaskopi kistektomi pada endometrioma, terutama pada pasien dengan usia lebih tua dengan kista bilateral.²⁴

Dari uraian di atas dapat dirangkum tema sentral permasalahan sebagai berikut:

Pada kista endometriosis terjadi reaksi inflamasi yang kronis, peningkatan reaksi apoptosis, menurunnya aktifitas imunoseluler, meningkatnya angiogenesis, hormonal imbalance (estrogen dependen-resistensi progesteron), dan lain sebagainya menimbulkan kerusakan pada folikel ovarium yang berimplikasi pada penurunan cadangan ovarium. Penurunan cadangan ovarium ini juga disertai dengan penurunan kualitas sel telur, penurunan reseptivitas endometrium, peningkatan reaksi penolakan terhadap sperma dan embrio, peningkatan apoptosis pada sperma, gangguan keseimbangan hormonal yang semua hal tersebut menyebabkan terjadinya infertilitas.

Tindakan laparoskopi kistektomi merupakan pengobatan yang bertujuan mencegah kerusakan folikel yang lebih luas serta mencegah terjadinya penyebaran dan atau perlengketan pada organ genitalia interna. Tetapi tindakan laparoskopi kistektomi itu sendiri juga dapat menyebabkan terambilnya atau rusaknya folikel yang sehat terutama folikel primordial yang berada di bagian hilus ovarium. Sulit untuk menghindari terjadinya kerusakan pada folikel sehat pada saat dilakukan tindakan laparoskopi kistektomi. Pengangkatan kantong kista terutama daerah hilus akan menyebabkan terambilnya jaringan ovarium normal yang mengandung folikel primordial, primer dan sekunder. Untuk meminimalisir kerusakan folikel sehat pada saat laparoskopi kistektomi, para ahli telah melakukan berbagai tindakan preservasi pada ovarium antara lain : pencegahan penggunaan kauter koagulasi bipolar/monopolar, teknik *stripping of the membrane* yang tepat, terapi hormonal (GnRH Analog) pre operatif, penggunaan vasopresin untuk mengurangi perdarahan, penggunaan agent hemostat, melakukan pemotongan pada pangkal kista (daerah hilus) untuk menghindari kerusakan folikel primordial dan lain sebagainya.

Berdasarkan analisis *risk and benefit* tindakan kistektomi endometriosis maka ESHRE tahun 2013 merekomendasikan tindakan operatif hanya pada kista endometriosis dengan ukuran ≥ 3 cm. Pentingnya mempertimbangkan *risk and benefit* tindakan laparoskopi kistektomi endometriosis pada pasien infertilitas menjadi kunci keberhasilan program hamil terkait dengan ketersediaan cadangan ovarium.

Untuk itu peneliti ingin mengaplikasikan berbagai tindakan preservatif yang dilakukan peneliti-peneliti lainnya, antara lain : penggunaan vasopresin pada dinding kista, menghindari pemakaian elektrokoagulasi, teknik kompresi pada daerah perdarahan, tidak memaksakan pengambilan dasar kantong kista didaerah hilus (cut), *stripping of the membran* yang presisi,

dan lain sebagainya yang bertujuan mengurangi efek penurunan cadangan ovarium tanpa meningkatkan resiko rekurensinya.

Dalam penelitian ini akan dilakukan penilaian cadangan ovarium sebelum dan sesudah tindakan laparoskopi kistektomi dengan menerapkan teknik “fertility sparing” dan menganalisis seberapa besar pengaruh tindakan kistektomi terhadap penurunan cadangan ovarium.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis sebelum dilakukan tindakan laparokopi kistektomi?
2. Bagaimana cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis setelah dilakukan tindakan laparokopi kistektomi?
3. Seberapa besar pengaruh tindakan laparokopi kistektomi “fertility sparing” terhadap penurunan cadangan ovarium?

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

1.3.1 Maksud Penelitian

Menganalisis seberapa besar pengaruh tindakan laparokopi kistektomi “Fertility Sparing” terhadap penurunan cadangan ovarium

1.3.2 Tujuan Penelitian

1. Menilai cadangan ovarium sebelum dilakukan tindakan laparokopi kistektomi endometriosis.
2. Menilai cadangan ovarium setelah dilakukan tindakan laparokopi kistektomi endometriosis dengan teknik preservasi.
3. Menganalisis pengaruh tindakan laparokopi kistektomi “fertility sparing” terhadap penurunan cadangan ovarium.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat :

1.4.1 Akademik



1. Memberikan sumbangan keilmuan tentang penilaian cadangan ovarium dengan FSH, estradiol, AMH dan AFC pada pasien kista endometriosis sebelum dan sesudah tindakan laparoskopi
2. Memberikan sumbangan informasi keilmuan mengenai pemilihan teknik laparoskopi yang tepat pada kista endometriosis dalam rangka mengurangi resiko penurunan cadangan ovarium pasca laparoskopi.
3. Pengembangan modalitas teknik laparoskopi yang tepat untuk meminimalisir penurunan cadangan ovarium dengan teknik “Fertility Sparring”

1.4.2 Praktis

1. Mengetahui adanya berbagai pilihan teknik laparoskopi kistektomi yang tepat untuk meminimalisir penurunan cadangan ovarium pasca tindakan kistektomi



